

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Penelitian

Aterosklerosis merupakan penyakit kronik pembuluh darah terutama pada arteri sedang dan besar yang ditandai adanya akumulasi sel-sel inflamasi (monosit atau makrofag), *vascular smooth muscle cells* (VSMC), lemak dan jaringan ikat di dalam intima pembuluh darah arteri. Lesi aterosklerotik ini disebut juga *fibroinflammatory lipid plaque* atau ateroma. Patogenesis plak aterosklerotik merupakan proses dinamik yang terjadi dari awal kehidupan. Pertumbuhan ateroma akan melampaui intima dinding arteri, menebal dan menonjol ke dalam lumen pembuluh darah yang menyebabkan pendangkalan lumen arteri atau disebut sebagai stenosis arteri. Stenosis arteri merupakan penebalan intima dinding arteri yang menyebabkan pendangkalan lumen pembuluh darah. Penyakit jantung koroner (PJK) melibatkan stenosis pada satu atau lebih arteri koronaria. Stenosis akan menyebabkan gangguan aliran darah dan oksigenasi otot jantung (Gotlieb, 2007; Raman *et al.*, 2013).

Penyakit jantung koroner penyebab kematian utama di dunia. Kurang lebih 7,4 juta orang meninggal akibat PJK pada tahun 2012. Angka ini menggambarkan 31% dari total kematian dunia. Lebih dari tiga per empat kematian akibat PJK terjadi di negara berkembang dengan pendapatan rendah dan menengah (WHO, 2016). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) yang diterbitkan

oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes) prevalensi PJK di Indonesia tahun 2013 sebesar 0,5%, sedang di Provinsi Jawa Tengah sebesar 0,7%. Prevalensi PJK di Rumah Sakit Umum Daerah Dr Moewardi (RSDM) di Surakarta sebesar 7,3% (RSDM, 2016).

Stenosis arteri koronaria sebagai manifestasi aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronik yang dimulai sejak usia awal kehidupan dan sering kali tanpa gejala. Gejala klinis PJK akibat gangguan oksigenasi jaringan otot jantung akan terjadi pada saat terjadi stenosis  $> 75\%$  (Costigan *et al.*, 2014). Stenosis arteri koronaria  $\geq 50\%$  akan membatasi kapasitas vasodilatasi maksimal arteri koronaria. Stenosis  $\geq 85\%$  akan mengurangi aliran darah koronaria pada saat istirahat dan merupakan stenosis koronaria berat yang disebut sebagai stenosis pemicu iskemik. Diagnosis penyakit jantung iskemik pada pasien yang mengalami angina dan *acute myocardial infarction* (AMI) baru dapat ditegakkan sebagai PJK apabila ditemukan atau diidentifikasi adanya stenosis arteri koronaria dengan pemeriksaan *coronary angiography* (Marzilli *et al.*, 2012). *Coronary angiography* merupakan pemeriksaan baku emas untuk mendeteksi adanya stenosis arteri koronaria dengan melihat secara langsung lumen pembuluh darah, namun pemeriksaan tersebut belum menjadi aturan dasar dalam mendiagnosis stenosis arteri koronaria terutama pada pasien tanpa gejala klinis serta pemeriksaan invansif yang memerlukan peralatan mahal, operator khusus dan biaya yang cukup besar, karena itu diperlukan pemeriksaan-pemeriksaan biomarker baru yang dapat mendeteksi kejadian stenosis arteri koronaria dan memprediksi kejadian PJK. Identifikasi

stenosis arteri koronaria ringan dapat memberikan kewaspadaan bagi individu dan klinisi (Tavakol *et al.*, 2012; Bhatt *et al.*, 2013).

Faktor risiko stenosis arteri koronaria melibatkan etiopatogenesis yang kompleks dan multifaktorial, berupa faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti hipertensi, indeks masa tubuh (IMT), diabetes melitus (DM) terutama DM tipe 2, dislipidemia yaitu kadar *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), trigliserida dan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) diluar batas kadar normal dan gaya hidup seperti merokok, kurang olah raga dan diet tinggi lemak jenuh maupun faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti umur, jenis kelamin, etnik dan genetik. Obesitas merupakan proses inflamasi kronis yang akan meningkatkan produksi adipositokain sebagai salah satu faktor risiko kerusakan sel endotel yang memicu terjadinya aterosklerosis dan terbentuknya ateroma sebagai awal terjadinya stenosis arteri koronaria. Hipertensi akan menyebabkan penurunan kemampuan vasodilatasi arteri koronaria sehingga lumen pembuluh darah kaku dan menyempit. Deposit molekul lipid pada dinding arteri koronaria akan menyebabkan penebalan dinding arteri koronaria (stenosis). Hiperglikemia kronis pada DM tipe 2 akan menyebabkan peningkatan stres oksidatif pada dinding pembuluh darah yang akan menyebabkan peningkatan kerusakan sel endotel (Baixeras *et al.*, 2010).

Teori terbaru saat ini aterosklerosis sebagai awal terjadinya stenosis arteri koronaria adalah proses inflamasi kronis dinding pembuluh darah ditandai adanya infiltrasi monosit atau makrofag ke dalam intima pembuluh darah dan

berinteraksi dengan sel endotel. Selama proses tersebut dinding darah akan kehilangan fungsi normalnya. Tahap pertama proses inflamasi adalah rekrutmen monosit non aktif dari lumen pembuluh darah ke dalam intima pembuluh darah. Proses ini akan mengaktivasi sel endotel dengan melepaskan molekul adesi permukaan sel. Monosit menghasilkan mediator proinflamasi sitokin, kemokin dan kemoatraktan yang akan meningkatkan migrasi monosit ke intima (Rocha dan Libby, 2009; Haarala, 2012).

Resistin merupakan salah satu polipeptida yang termasuk dalam keluarga *cysteine-rich secretory protein* yang disebut *resistin like molecule* atau *found in inflammatory zone* (FIZZ). Resistin pada manusia dihasilkan oleh sel adiposa dan monosit yang berdeferensiasi menjadi makrofag. Resistin diekspresikan pada sel-sel inflamasi. Ekspresi resistin pada monosit meningkatkan sitokin proinflamatori seperti *interleukin* (IL)-6 merupakan mediator utama inflamasi (Yaseen, 2014). Resistin merupakan substansi vasoaktif mediator potensial proses terjadinya inflamasi, mengaktivasi sel endotel. Resistin meningkatkan infiltrasi monosit ke dalam intima pembuluh darah arteri, ekspresi mediator inflamasi IL-6, IL-8 dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), pembentukan sel busa, proliferasi dan migrasi *vascular smooth muscle cells* (VSMC) serta remodeling patologis pembuluh darah (de Leon *et al.*, 2014).

Pemeriksaan kadar resistin menggunakan metode kuantitatif *sandwich enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Penelitian Reilly *et al.* (2005) mendapatkan hasil kadar resistin serum berkorelasi dengan peningkatan

indeks *coronary artery calcification* (CAC) sebagai indeks aterosklerosis dengan *odds ratio* (OR) 1,23 dan 95% *confidence of interval* (CI) 1,03-1,52 dengan  $p=0.03$ . Resistin adalah kaitan baru antara sinyal metabolik, inflamasi dan kalsifikasi arteri koronaria. Namun masih dibutuhkan penelitian lain untuk menjelaskan hubungan antara resistin dengan PJK secara klinis (Reilly *et al.*, 2005). Penelitian Muse *et al.* (2015) pada multi-etnis di Amerika Serikat mendapatkan hasil adanya hubungan yang kuat dan independen antara kadar resistin dengan kejadian PJK dengan *hazard ratio* (HR) 1,31 (95% CI: 1,1-1,7;  $p=0,02$  dan *heart failure* (HF) dengan HR: 1,4 (95% CI: 1,0-2,0;  $p=0,02$ ). Penelitian Weikert *et al.* (2008) mendapatkan hasil peningkatan kadar resistin meningkatkan risiko AMI dengan *relative ratio* (RR): 2,09 (95%CI: 1,01- 4,31;  $p=0,01$ ). Ohmori *et al.* (2005) yang melakukan penelitian pada 230 pasien yang menjalani pemeriksaan *coronary angiography* mendapatkan hasil kadar resistin serum  $> 6$  ng/ml, berhubungan dengan keberadaan stenosis arteri koronaria dengan OR: 3 (95%CI: 1,3-7,2;  $p<0,02$ ).

Penelitian oleh Krecki *et al.* (2008), yang melakukan penelitian pada 37 pasien dengan *multivessel coronary artery disease* (MCAD) yang ditegakkan menggunakan *coronary angiography* dan *Gensini score* dan 16 kontrol, mendapatkan hasil perbedaan yang bermakna antara kelompok MCAD dengan kontrol dengan  $p=0,007$  dan resistin merupakan marker baru terkait stenosis arteri koronaria terutama stenosis arteri koronaria lanjut (Krecki *et al.*, 2008). Sepengetahuan penulis, di Indonesia belum pernah dilakukan penelitian tentang hubungan kadar resistin serum dan faktor-faktor risiko

kejadian stenosis arteri koronaria dengan menggunakan pemeriksaan *coronary angiography* sebagai baku emas diagnosis stenosis arteri koronaria.

#### B. Perumusan Masalah

Berdasar latar belakang masalah tersebut diatas, maka disusunlah rumusan masalah sebagai berikut

1. Stenosis arteri koronaria masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia
2. Gejala klinis dan komplikasi akibat stenosis arteri koronaria terjadi pada derajat stenosis arteri koronaria berat, sedang pada derajat stenosis ringan seringkali masih asimtomatis, sehingga diperlukan pemeriksaan petanda kejadian stenosis arteri koronaria.
3. Pemeriksaan *coronary angiography* sebagai baku emas pemeriksaan stenosis arteri koronaria dilakukan pada pasien PJK dengan gejala klinis sebagai manifestasi stenosis arteri koronaria sedang pada pasien tanpa gejala klinis PJK belum menjadi pemeriksaan baku.
4. Resistin merupakan petanda inflamasi yang terkait dengan kejadian stenosis arteri koronaria sebagai petanda aterosklerosis.

#### C. Pertanyaan Penelitian

Apakah terdapat hubungan antara kadar resistin serum dengan derajat stenosis arteri koronaria.

#### D. Tujuan Penelitian

Untuk menganalisis hubungan kadar resistin serum dengan derajat stenosis arteri koronaria.

#### E. Manfaat Penelitian

##### 1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah pada tenaga medis dan instansi terkait hubungan kadar resistin serum dengan derajat stenosis arteri koronaria.

##### 2. Manfaat aplikatif

- a. Sebagai sumber informasi pada tenaga medis dalam penegakan diagnosis stenosis arteri koronaria dan PJK.
- b. Sebagai sumber acuan dan bahan perbandingan penelitian selanjutnya terutama yang terkait dengan kejadian stenosis arteri koronaria.
- c. Dalam bidang akademik, memberikan sumbangan ilmu pengetahuan mengenai hubungan kadar resistin serum dengan derajat stenosis arteri koronaria di RSDM di Surakarta.

## F. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian penelitian

No	Peneliti & judul penelitian	Jumlah subjek	Tujuan dan hasil penelitian
1	Reilly <i>et al.</i> <i>Resistin is An Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans</i> ( <i>Circulation</i> . 2005. 111: 932-939)	879	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menilai hubungan resistin dengan kejadian aterosklerosis menggunakan <i>coronary artery calcification</i> (CAC) sebagai indeks aterosklerosis</li> <li>Menilai korelasi kadar resistin dengan marker metabolik dan inflamasi</li> <li>Kadar resistin meningkatkan indeks CAC OR 1,23 (95% CI : 1,03-1,52; <math>p = 0,03</math>)</li> </ul>
2	Muse <i>et al.</i> <i>The Association of Resistin with Cardiovascular Disease in The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i> ( <i>Atherosclerosis</i> . 2015.239(1): 101-108)	1913	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menilai hubungan antara kadar resistin sirkulasi dengan kejadian penyakit kardiovaskuler dan penyebab kematian pada penelitian kohort multi etnik selama <math>7,2 \pm 1,8</math> tahun</li> <li>Didapatkan hubungan yang kuat antara kadar resistin yang lebih tinggi dengan kejadian penyakit kardiovaskuler dengan HR 1,3 95%CI 1,1 -1,7 (<math>p=0,02</math>) dan <i>heart failure</i> (HF) dengan HR 1,4 , 95% CI 1,0-2,0 (<math>p=0,02</math>).</li> </ul>
3	Weikert <i>et al.</i> <i>Plasma Resistin Level and Risk of Myocardial Infarction and Ischemic Stroke (J Clin Endocrinol Metab</i> . 2008. 93: 2647-2653)	1053	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menilai hubungan kadar resistin dengan risiko <i>myocard infarct</i> dan stroke iskemi dengan desain <i>prospektif case cohort</i></li> <li>Kadar resistin diukur pada 139 subjek MI , 97 subjek SI dan 817 subjek tanpa kelainan kardio vaskuler dengan masa <i>follow up</i> 6 tahun</li> <li>Kadar resistin meningkatkan risiko kejadian <i>myocard infarct</i> dengan RR 2,09; 95% CI 1.01- 4,31; <math>p= 0,01</math></li> </ul>
4	Ohmori <i>et al.</i> <i>Association between serum Resistin Level, Insulin Resistance, Inflammation and Coronary Artery Disease</i> ( <i>JACC</i> .2005.46:379-382)	111	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menilai hubungan kadar resistin dengan keberadaan dan derajat CAD</li> <li>Resistin merupakan prediktor independen kejadian CAD pada kadar <math>&gt; 6\text{ng/ml}</math> ( OR 3.0 95% CI 1,3 – 7,2 ; <math>p&lt;0,02</math>).</li> </ul>
5	Krecki <i>et al.</i> , <i>Novel Atherogenesis Markers for Identification of Patients with a Multivessel Coronary Artery Disease (KardioPol</i> . 2008.66: 1173-80)	53	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menilai kegunaan klinis, elektrografi, <i>cardiography</i> dan biomarker baru untuk identifikasi pasien dengan MCAD</li> <li>Kadar rsistin berbeda secara bermakna antar pasien dengan MCAD dan kontrol dengan <math>p=0,007</math></li> <li>Resistin merupakan marker baru untuk terkait stenosis arteri koronaria lanjut (MVCAD)</li> </ul>



Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah peneliti menggunakan pemeriksaan *coronary angiography* sebagai baku emas pemeriksaan derajat stenosis arteri koronaria sedang penelitian sebelumnya menggunakan kriteria klinis untuk menegakkan kriteria PJK sebagai manifestasi stenosis arteri koronaria, indeks CAC sebagai indeks aterosklerosis dan pemeriksaan *myocardial perfusion scintigraphy*. Sedang penelitian yang dilakukan Krecki *et al.* (2008) menggunakan pemeriksaan *coronary angiography* dengan sistem skoring yang berbeda dan hanya menggunakan subjek penelitian dengan MVD. Penelitian Ohmori *et al.* (2005) mengeksklusi subjek dengan AMI, *unstable angina pectoris* (UAP) dan DM tipe 2 sedang pada penelitian ini subjek dengan AMI, UAP dan DM tipe 2 tidak dieksklusi.